



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27929 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/03032 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1997 (22.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE GESTAGENE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (57) Abstract The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol). (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Estrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Therapeutische Gestagene zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von therapeutischen Gestagenen zur
5 Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

Eine akurate Diagnose und eine effektive Behandlung sind wesentlich, um diese Störung zu behandeln beziehungsweise zu lindern. Nur bei etwa 25 % der Frauen, die über PMDD berichten, wird die Diagnose bestätigt, wenn die Symptome über einen weiteren Cyclus
10 beobachtet werden. Die wichtigsten Symptome sind eine gedrückte Stimmungslage, Reizbarkeit, Unmut und das Gefühl, außer Kontrolle zu sein. Gewöhnlich liegt das erste Auftreten von PMDD bei Ende 20, obwohl die Patientinnen gewöhnlicherweise nicht vor Mitte 30 in Erscheinung treten.

15 PMDD manifestiert sich durch das Auftreten von mindestens 5 der unten aufgeführten 11 Symptome, diese müssen premenstruell schwerwiegend auftreten und postmenstruell nachlassen. Diese 5 Symptome müssen mindestens ein dysphorisches Symptom (Reizbarkeit, Gemütsschwankungen, Angstzustände oder Depressionen) umfassen. Mehrere physische Symptome werden als ein Symptom gezählt.

20

Kriterien für das Vorliegen von Premenstrual Dysphoric Disorder

Bei der prospektiven Evaluierung durch Aufzeichnung der Symptome durch die Patientin über 2 oder 3 Menstruationscyclen treten 5 (oder mehr) der nachfolgend aufgezählten Symptome während der letzten Woche der Lutealphase auf, treten aber postmenstruell
25 nicht mehr auf. Mindestens eines der Symptome muß das 1., 2., 3. oder 4. nachstehende Symptom sein.

1. Merklich gedrückte Gemütslage, Gefühle von Hoffnungslosigkeit oder Selbstzweifel
- 30 2. Merkliche Angstgefühle, Anspannung, Gefühl des "auf der Kippe stehen"
3. Merkliche gefühlsbetonte Neigungen (z.B. plötzliches sich traurig oder weinerlich fühlen oder erhöhte Empfindlichkeit für Zurückweisungen)
4. Anhaltende und merkliche Unmutsgedühle oder Reizbarkeit oder Zunahme von interpersonelle Konflikten
- 35 5. Abnehmendes Interesse an den üblichen Aktivitäten (z.B. Arbeit, Schule, Freunde, Hobbies)
6. Subjektive Wahrnehmung von Konzentrationsschwierigkeiten
7. Lethargie, leichte Erschöpfbarkeit oder merklicher Mangel an Energie

8. Merkliche Änderung des Appetits, Überessen oder spezielle Eßbegierden
9. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit
10. Subjektives Gefühl des Überwältigtseins oder des außer Kontrolleseins
11. Andere physische Symptome, wie Brustspannen oder Aufgetriebensein,
- 5 Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Schwebgefühl, Gewichtszunahme.

Die aufgezählten Störungen müssen merklich arbeitsmäßige oder schulische oder die üblichen sozialen Aktivitäten und die Beziehungen zu Anderen beeinträchtigen. Die

10 Störungen dürfen nicht eine Verschlimmerung der Symptome anderer Störungen sein (z.B. größere depressive Störung, panische Störung, dysthyme Störung der Persönlichkeitsstörung).

Im übrigen wird auf die in DSM-IV, American Psychiatric Association: Diagnostic and

15 Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994, S. 715 ff, "Premenstrual Dysphoric Disorder", verwiesen.

Weil die Symptome von PMDD mit dem Progesteroncyclus zusammenzuhängen scheinen, bestand die Hoffnung, daß hormonale Therapien zur Behandlung der PMDD

20 hilfreich sein könnten. Diese Hoffnung hat sich nicht bestätigt; Hormontherapien führen lediglich zu gemischten Ergebnissen. Hormonantagonisten sind eher für die Behandlung somatischer Symptome des premenstruellen Symptoms (PMS) als von PMDD angezeigt.

Bisher werden selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs; z.B. Fluoxetine,

25 Sertraline) sowie andere psychotrope Wirkstoffe (z.B. Alprazolam) als am wirksamsten zur symptomatischen Behandlung von PMDD angesehen.

Eine Behandlung mit diesen Verbindungen kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; außerdem können mit psychotropen Wirkstoffen nur ein Teil der das

30 Krankheitsbild PMDD ausmachenden Symptome gelindert werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von PMDD anzugeben, das die Nachteile der bisher verwendeten Arzneimittel vermeidet.

35 Es wurde gefunden, daß therapeutische Gestagene zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von PMDD verwendet werden können. Dies ist sehr überraschend, da hormonelle Behandlungen zwar schon in Betracht gezogen worden waren, sich aber als nicht hilfreich herausstellten.

Unter therapeutischen Gestagenen sind solche Gestagene zu verstehen, die neben ihrer gestagenen Wirkung ein für therapeutische Zwecke günstiges Partialprofil aufweisen, d.h. die zusätzlich eine antiandrogene und gegebenenfalls auch eine antimineralcorticoide Wirkung ausüben. Diese zusätzliche Wirkung muß bereits bei einer Dosierung auftreten, bei der auch ein gestagener Effekt auftritt.

Beispiele für derartige, erfindungsgemäß zu verwendende therapeutische Gestagene sind Cyproteronacetat, Dienogest und insbesondere Drospirenon. Während die beiden ersten gestagene und antiandrogene Wirkung aufweisen, verfügt Drospirenon wie das natürliche Progesteron über eine zusätzliche antimineralcorticoide Wirkung. Im Gegensatz zum natürlichen Hormon wird es auch nach oraler Gabe bioverfügbar.

Die genaue Entstehungsgeschichte von PMDD ist bisher noch unbekannt. Sowohl die Fluktuation ovarieller Steroidhormone als auch die Wasserretention in der Lutealphase des Menstruationscyclus spielen nachweislich eine Rolle bei PMDD. Es scheint dabei eine Interaktion zwischen den ovariellen Steroidhormonen und Neurotransmittern, wie z.B. dem Serotonin, zu geben.

Durch die antiandrogene Wirkung von therapeutischen Gestagenen werden die Symptome von PMDD gelindert. Erhöhte Testosteronspiegel während der späten Lutealphase wurden zur Erklärung der irritativen und impulsiven Erscheinungsform, die den premenstruellen, leicht auf Reize ansprechenden Zustand von PMDD kennzeichnen, herangezogen. Testosteronspiegel, insbesondere des freien Testosterons, korrelieren positiv mit premenstrueller Reizbarkeit (Eriksson E et al., Serum Levels of Androgens are Higher in Women with Premenstrual Irritability and Dysphoria than in Controls, Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 195-204).

Außerdem wird auch eine Besserung der allgemeinen Gemütslage (general mood symptoms) durch die Behandlung mit einem therapeutischen Gestagen erreicht. Dies mußte umso mehr überraschen, als bisher zur Behandlung nur psychotrope Wirkstoffe verwendet worden waren. Diese Besserung wird in einer "Quality of Life"-Studie belegt.

Aufgrund der antimineralcorticoiden Eigenschaften des Gestagens Drospirenon tritt eine Erleichterung der physischen Symptome wie Brustspannen oder Aufgetriebensein, Kopfschmerzen, Schwebgefühl oder Gewichtszunahme mit einem Engegefühl durch die Kleidung, Schuhe oder Ringe ein.

Ein erfindungsgemäßes Arzneimittel kann entweder ein therapeutisches Gestagen alleine oder ein therapeutisches Gestagen in Kombination mit einem Estrogen enthalten.

Als Estrogenen sind sowohl natürliche als auch synthetische Estrogene geeignet.

- 5 Die Dosierung der therapeutischen Gestagene soll 0,5 mg bis weniger als 5 mg, vorzugsweise 1,0 bis 4,0 mg pro Tag im Falle des Drospirenons oder einer wirkequivalenten Menge eines anderen therapeutischen Gestagens betragen.

- Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen
10 oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen alle natürlichen und synthetischen, als estrogen wirksame bekannten Verbindungen in Frage.

- 15 Als natürliche Estrogene sind dies insbesondere Estradiol sowie auch dessen länger wirkende Ester wie das Valerat etc. oder Estriol.

- Vorzugsweise sind jedoch synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol,
14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275), 14 α ,17 α -Ethano-
20 1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) oder die 15,15-Dialkyl-Derivate des Estradiols, und hiervon insbesondere das 15,15-Dimethylestradiol, zu nennen. Als synthetisches Estrogen ist Ethinylestradiol bevorzugt.

- Auch die kürzlich bekannt gewordenen Estratrien-3-amidosulfonate (WO 96/05216 und
25 WO 96/05217), abgeleitet vom Estradiol oder Ethinylestradiol, die sich durch geringe hepatische Estrogenität auszeichnen, sind als Estrogene zur gemeinsamen Verwendung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

- Schließlich seien noch die 14a,15a-Methylensteroidoide aus der Estranreihe, insbesondere
30 das 14a,15a-Methylen-17a-estradiol sowie die entsprechenden 3-Amidosulfonat-Derivate erwähnt.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,010 bis 0,05 mg Ethinylestradiol oder 1,0 bis 3,0 mg täglich entspricht.

35

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik

gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmacks-korrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

5 Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder
10 Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, kann auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsrates der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich
15 freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Im Falle eines ausschließlich ein therapeutisches Gestagen enthaltendes Mono-Präparates kann dieses zur Verabreichung täglicher Dosierungseinheiten über den gesamten Menstruationscyclus ausgebildet sein.

20 Gemäß einer Variante der Erfindung wird das Arzneimittel zur Behandlung von PMDD nur während der lutealen Phase des Cyclus, beginnend frühestens mit Tag 10 bis zum Ende des Cyclus, gewöhnlich bis zum Tag 28, verabreicht. Auch eine längere Verabreichung ist denkbar.

25 Wird das therapeutische Gestagen gemäß vorliegender Erfindung in Kombinationspräparaten zusammen mit einem Estrogen eingesetzt, können diese Präparate zur kontinuierlichen, sequentiellen oder cyclischen Verabreichung der Wirkstoffe vorgesehen sein.

30 Unter kontinuierlicher Verabreichung ist hier die tägliche gemeinsame Verabreichung beider Wirkstoffe gemeint.

Sequentielle Verabreichung bedeutet Verabreichung des therapeutischen Gestagens ab
35 frühestens Tag 10 bis zum Ende des Cyclus. Vorzugsweise ist hier die Verabreichung vom Tag 10 bis 28 gemeint. Gemeinsam mit dem Gestagen wird das Estrogen verabreicht, getrennt oder in derselben Dosierungseinheit. Zusätzlich wird das Estrogen außerdem an einigen oder allen der gestagen-freien Tagen verabreicht.

Mit cyclischer Verabreichung ist die Verabreichung beider Wirkstoffe ab dem ersten Cyclustag bis zu einem vor dem letzten Cyclustag, vorzugsweise Tag 21 bis Tag 23, liegenden Zeitpunkt gemeint.

5

Aufgrund der ovulationshemmenden Eigenschaften des therapeutischen Gestagens bzw. der Kombinationspräparate aus Gestagen und Estrogen sind diese Präparate auch zur Kontrazeption geeignet, wenn die aktiven Bestandteile in hierfür ausreichender Menge enthalten sind. Diese Präparate werden daher vorzugsweise zur symptomatischen

10 Behandlung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit mittleren bis schwerwiegenden Symptomen von PMDD eingesetzt. In diesem Fall findet die Verwendung des therapeutischen Gestagens vorzugsweise mit einem synthetischen Estrogen, wie Ethinylestradiol, statt.

15 Kombinationspräparate eines therapeutischen Gestagens mit einem natürlichen Estrogen, insbesondere Estradiol, können vorzugsweise zur symptomatischen Behandlung mittlerer bis schwerwiegender Symptome von PMDD bei perimenopausalen Frauen zum Einsatz kommen. Die Perimenopause beginnt mit dem Auftreten der klimakterischen Symptome und endet ein Jahr nach der Menopause, der letzten Menstruation.

20

In besonders schwerwiegenden Fällen von PMDD kann das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in Verbindung mit einem psychotropen Medikament der eingangs erwähnten Art verwendet werden.

25 Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der Erfindung:

Fertile Frauen, die gemäß den oben angeführten Kriterien 1. bis 11. als PMDD-Patientinnen eingestuft wurden, werden über mindestens 4 Cyclen, jeweils vom Tag 1 bis Tag 21 des Cyclus täglich oral mit einer Menge von 3 mg Drospirenon gemeinsam mit
30 30 µg Ethinylestradiol behandelt. Daran schließen sich 7 Tage ohne Einnahme oder 7 tägliche Placebos an. Nach einer Behandlung über 4 bis 6 Cyclen werden die zu den Kriterien 1. bis 11. gehörenden Symptome erneut sorgfältig bewertet. Bei allen behandelten Frauen wird eine signifikante Besserung bezüglich mindestens eines der vor Beginn der Behandlung aufgetretenen Symptome, aber nicht nur des 11. Symptoms,
35 beobachtet.

Patentansprüche

1. Verwendung eines therapeutischen Gestagens zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD).
2. Verwendung von Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest gemäß Anspruch 1.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 gemeinsam mit einem Estrogen.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem synthetischen Estrogen.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4 gemeinsam mit Ethinylestradiol.
6. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem Estrogensulfamat.
7. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem natürlichen Estrogen.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7 gemeinsam mit Estradiol, Estradiolvalerat oder einem anderen Estradiolester.
9. Verwendung gemäß Anspruch 1 ausschließlich während der lutealen Phase des weiblichen Menstruationscyclus.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9 von Tag 10 bis 28 des Menstruationscyclus.
11. Verwendung von Drospirenon gemäß Anspruch 1 in einer Menge von 0,5 mg bis weniger als 5 mg täglich.
12. Verwendung von Ethinylestradiol gemäß Anspruch 5 in einer Menge von 0,010 bis 0,05 mg täglich.
13. Verwendung von Estradiol gemäß Anspruch 8 in einer Menge von 1,0 bis 3,0 mg täglich.